

Ingen registrering af komplikationer til implantater ved gynækologiske operationer

Overlæge Helle Christina Sørensen, professor Gunnar Lose, overlæge Pia Sander, overlæge Karl Møller-Bek & overlæge Lars Alling-Møller

ORIGINALARTIKEL

Glostrup Hospital,
Gynækologisk-Obstetrisk
Afdeling

RESUME

INTRODUKTION: I Danmark er der i de senere år introduceret mange nye implantater til brug ved kirurgisk behandling af urininkontinens (UI) og genital prolaps (POP) hos kvinder. I litteraturen angives komplikationsrater på op til 40% afhængig af implantattype, 2-5% kategoriseres som alvorlige [1, 2]. Implantater kan opnå CE-mærkning, hvis det kan sandsynliggøres, at de ikke afviger væsentligt fra allerede markedsførte implantater.

MATERIALE OG METODER: Korrespondance og telefonisk henvendelse til myndighederne og producenterne for at fastslå, hvem der har ansvaret for at godkende og føre tilsyn med implantater. Vi undersøgte endvidere, hvor mange implantater til UI- og POP-operationer, der markedsføres i Danmark.

RESULTATER: Der markedsføres i alt 25 forskellige implantater. Det er Lægemiddelstyrelsens (LS) ansvar, at indsamle oplysninger om komplikationer samt overvåge og foretage opfølgning ved kendskab til disse. For perioden 2001-2006 foreligger der fire indberetninger om komplikationer til LS. Indberetningspligten ligger både hos kirurgen og lægemiddelproducenten.

KONKLUSION: Danske myndigheder har intet overblik over hvilke implantater, der markedsføres i Danmark. Der er et stort behov for at få etableret et pålideligt registreringssystem, der tillader overvågning af nye implantater, for at styrke patientsikkerheden. Der er behov for at skærpe kravene til kliniske data, før nye implantater markedsføres.

I Danmark er der i de senere år blevet introduceret adskillige nye implantater (biologiske og syntetiske) til brug ved kirurgisk behandling af urininkontinens (UI) og genital prolaps (POP) hos kvinder (**Figur 1**). Dette har medført både nye behandlingsmetoder og nye peri- og postoperative komplikationer, der i nogen grad er materialerelaterede. Det kvalitative og kvantitative omfang af komplikationer er for de fleste produkter ukendt. I litteraturen opgives komplikationsrater på op til 40% afhængig af implantattype, 2-5% kategoriseres som alvorlige [1, 2].

I Danmark har der i perioden 1999-2004 været markedsført en midtretslyng (IVS) til brug ved urininkontinensoperationer. Slyngen bestod af polypropylen med polyfilamentær mikroporestruktur. Indoperation af slyngen har resulteret i komplikationer (erosion til blære og vagina samt abscesdannelse) hos op til 28% ved femårsopfølgning [3] (**Figur 2**). Producenten ophørte med aktiv markeds-

føring i Danmark 2004, men har frem til slutningen af 2008 fortsat markedsført implantatet i resten af EU. Producenten opnåede CE-mærkning ved at sandsynliggøre, at slyngen ikke afveg væsentligt fra allerede markedsførte makroporestrukturimplantater med polypropylenmonofilament. Den multifilamentære mikroporestruktur af IVS har formentlig været hovedårsagen til de mange komplikationer [2]. Firmaet har i 2006 lanceret en ny udgave af IVS-slyngen – denne gang med monofilamentær makroporestruktur.

Et andet syntetisk implantat (TVT-Secure) til brug ved inkontinensoperationer hos kvinder er for nylig blevet lanceret på baggrund af indoperation på otte får, men uden kliniske data. Ved at sandsynliggøre at implantatet ikke afveg væsentligt fra andre produkter på markedet af samme type, opnåede også dette produkt CE-mærkning. TVT-Secure kan derfor nu principielt markedsføres i EU uden yderlige krav [4].

På baggrund af de lempelige regler for markedsføring af nye implantater har vi fundet det opportunt at undersøge forholdene på området.

MATERIALE OG METODER

Der blev i perioden 01.12.2006-11.01.2008 foretaget skriftlig eller telefonisk henvendelse til: 1) Sundhedsministeriet (SM), 2) Sundhedsstyrelsen (SST), 3) Lægemiddelstyrelsen (LS), 4) Dansk Standard (DS) og 5) Alle producenter/distributører af implantater til brug ved UI- og POP-operationer.

SM blev kontaktet for at få klarlagt, hvem der er tilsynsførende myndighed på området.

SST blev bedt om at redegøre for deres rolle vedrørende registrering af peri- og postoperative komplikationer.

LS blev kontaktet vedrørende oplysninger om lovgivningen for kirurgiske implantater.

Der blev spurgt om følgende:

- 1) Hvem har ansvaret for indberetning af peri- og postoperative komplikationer?
- 2) Hvor og hvordan registreres disse, og hvem har adgang til data?
- 3) Findes der i Danmark en database vedrørende indberetninger af komplikationer?
- 4) Hvilken konsekvens har indberetningerne?

- 5) Hvilke implantater til brug ved kvindelig urininkontinens og genital prolaps er registreret og markedsføres i Danmark?
- 6) Hvor mange indberetninger foreligger der fra perioden 2001-2007?

Der blev søgt aktindsigt hos LS vedrørende de implantater, som i perioden 2001-2007 blev markedsført i Danmark.

Der blev taget telefonisk kontakt til et af de firmaer (DS), der faciliterer CE-mærkningen i EU, et såkaldt *Notifying Body*. Firmaet blev bedt om at beskrive et typisk procesforløb.

En nøgleperson fra hver af de ti producenter/distributører, som markedsførte implantater til brug ved kvindelig UI- og/eller POP-operationer, blev interviewet. Der blev brugt et standardiseret spørgeskema vedrørende:

- 1) Hvilke produkter markedsføres i Danmark, samt varigheden heraf?
- 2) Er der indlagt en *incident report* i produktet, og informerer firmaet brugeren/køberen om at indsende den til firmaet i tilfælde af peri- og postoperative komplikationer?
- 3) Er der i firmaet en politik vedrørende håndtering af kendskab til komplikationer?
- 4) Har firmaet kendskab til komplikationer, og hvordan lagres data?
- 5) Foregår der en rapportering til myndighederne, når kendskab til komplikationer foreligger, og hvilke myndigheder rapporteres der til?
- 6) Hvem har ansvaret for denne rapportering?

Da der ikke findes en opgørelse fra en offentlig myndighed over markedsførte implantater i Danmark, blev kendskabet til disse opnået ved vores produktkendskab og gennem henvendelse til firmaer efter søgning på Google med søgeordene: urininkontinens, genital prolaps, kvindelig urininkontinens, urininkontinensoperationer og genital prolaps-operationer.

RESULTATER

Sundhedsministeriet

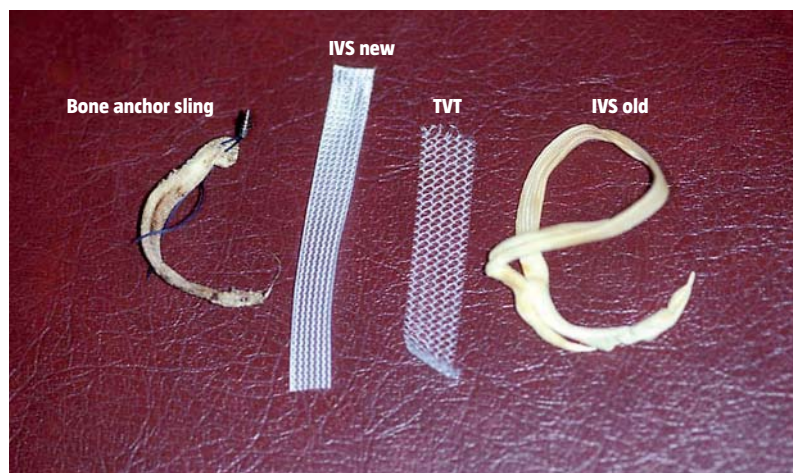
SM fastslog, at problematikken ikke sorterer under ministeriet, og henviste til SST, LS og de videnskabs- etiske komiteer.

Sundhedsstyrelsen

For at øge patientsikkerheden har SST oprettet en database over utilsigtede hændelser. Både hændelser og nærhændelser (ikke komplikationer), hvor der er sket eller kunne være sket patientskade, og hvor der er risiko for gentagelse og potentiale for læring, skal

FIGUR 1

Eksempler på implantater til behandling af urininkontinens. Billedet er venligst udlånt af Ethicon.



rapporteres til databasen [10]. Formålet er at forsøge at undgå fremtidige uheld og derved øge patientsikkerheden. Således er denne database ikke oprettet til at indsamle oplysninger om peri- og postoperative komplikationer. SST gav modstridende skriftlige og telefoniske oplysninger med hensyn til indberetning af peri- og postoperative komplikationer.

Lægemiddelstyrelsen

LS har ansvaret for at overvåge forekomsten af peri- og postoperative komplikationer og foretage opfølgning ved kendskab til disse [12].

LS oplyste:

- 1) Indberetningspligten påhviler både brugeren (kirurgen) samt lægemiddelproducenten/distributøren.
- 2) Data opbevares som sagsakter, hvortil der kan søges aktindsigt. Med mindre det skønnes, at der foreligger »fabrikshemmeligheder«, bevilges aktindsigt mod et administrationsgebyr for fotokopiering. Det blev oplyst, at der kun kan gives aktindsigt om indberetninger vedrørende navngivne produkter med angivelse af produkt navn og producent. Der kan således ikke søges oplysninger på produkttyper, da indberetningerne er lagret under produkt navn og producent. Derfor findes der ingen samlet opgørelse over komplikationer efter brug af samme type implantat.
- 3) Efter indberetning af en komplikation vurderes det, om komplikationen skønnes at være forårsaget af produktet. Hvis dette er tilfældet, rettes der henvendelse til producenten/distributøren.
- 4) Der findes ikke en database over indberetninger


FIGUR 2

Eksempel på vaginal erosion urinkontinens-operation med implantat. Billedet er venligst udlånt af Ethicon.



af peri- og postoperative komplikationer. LS oplyste, at de ønsker at undgå at skabe et forkert billede af et produkts komplikationsrate, idet et hyppigt anvendt produkt i givet fald vil kunne afstedkomme relativt flere indberetninger. Man frygter således, at en database kan virke konkurrenceforvridende.

- 5) Der findes ingen samlet registrering i LS over hvilke implantater, der markedsføres i Danmark.
- 6) I årene 2001-2007 er der rapporteret fire komplikationer til LS, alle vedrørende et produkt. Alle fire komplikationer var ubetydelige (kortvarig urinretention, cystitis etc.).

Dansk Standard

DS (*Notifying body*), som oplyste, at firmaet normalt kun har kendskab til produkter fra producenter, de samarbejder med. DS's rolle er at facilitere en godkendelsesproces efter EU-standarder og regulativer på området [13].

Producenter/distributører

Vi identificerede ti producenter/distributører (Johnson & Johnson, Contura, Boston Scientific, Bard, Q-Med, Kendan, Kiritec, Tyco, N.C Nielsen og Cook).

Fra interviewundersøgelsen fandt vi, at:

- 1) Der er ni forskellige *tensionfree vaginal tapes* (TVT) og TVT-lignende slynger og seks *bulking agents* (til urethral injektionsbehandling mod UI) på markedet i Danmark. Der er 12 implantater – ni syntetiske og tre biologiske – til brug ved POP-operationer. Produkterne har været markedsført fra en måned til 12 år.
- 2) 40% af firmaerne har indlagt *incident reports* i pakningen med implantater, af disse informerer tre ud af fire firmaer kirurgerne om at indsende dem til firmaet i tilfælde af komplikationer.

- 3) Alle firmaer oplyste at have en politik vedrørende håndtering af komplikationer:
 - I. Ved kendskab til produktfejl er der hos alle en fast procedure, der blandt andet omhandler registrering og forholdsregler ved evt. tilbagekald af produkter, f.eks. usterile produkter.
 - II. Ved kendskab til peri- og postoperative komplikationer er der hos alle firmaer en procedure med rapportering til et højere led i firmaet, hvorefter der afventes specifikke instruktioner, som skønnes afpasset til den enkelte situation. Alle firmaer oplyste, at salgspersonalet er oplært og instrueret i at spørge køberen/kirurgen om evt. komplikationer ved opfølgende salgsbesøg.
- 4) 60% af firmaerne har kendskab til peri- og postoperative komplikationer. Alle firmaer har en database over evt. komplikationer.
- 5-6) Ved kendskab til komplikationer, vil 80% indberette til myndighederne, hvis de får kendskab til, at kirurgen ikke har indberettet. 20% mener, at det udelukkende er kirurgens ansvar. 80% vil indberette til LS og 50% tillige til SST. 30% af firmaerne informerer kirurgen om denne politik.

DISKUSSION

Kirurgiske implantater anvendes i stigende grad til behandling af urininkontinens og genital prolaps. Danske myndigheder kan ikke oplyse, hvilke implantater der er på markedet, i hvilken udstrækning de anvendes og hvilke komplikationer, der optræder. Indoperation af implantater er forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet og i sjældne tilfælde mortalitet [7-9]. I modsætning til lægemidler kan nye implantater og operationsteknikker indføres uden, at der foreligger kliniske data. Det er således nødvendigt med en kontinuerlig overvågning af hensyn til patienternes sikkerhed, så ulykker som Bonelocsagen undgås.

Denne undersøgelse har vist, at LS i en seksårs periode har fået indberettet fire mindre komplikationer. Det dokumenterer, at en systematisk indsamling af informationer vedrørende komplikationer ikke finder sted i Danmark. Undersøgelsens resultater viser endvidere, at der hersker usikkerhed hos sundhedsmyndighederne vedrørende indrapportering af peri- og postoperative komplikationer. LS har ansvar for overvågning af implantater. Det er derfor overraskende, at der ikke kan gives systematiske informationer vedrørende producenter, implantater og komplikationer.

Der er fra dansk side rapporteret alvorlige komplikationer i forbindelse med brug af IVS-slyngen [3], hvilket har bidraget til, at dette produkt er fjernet fra

markedet. Hos LS findes der ingen data vedrørende IVS. Det viser, at et produkt kan markedsføres på trods af, at der optræder flere komplikationer sammenlignet med analoge produkter på markedet, samt at et produkt kan fjernes fra markedet pga. komplikationer, uden at dette registreres. Dette understreger behovet for, at der indsamles systematiske data til en database, som opererende læger umiddelbart har adgang til.

Den opererende læge samt leverandøren har pligt til at indberette komplikationer, som skønnes at være forårsaget af implantater, til LS [11]. Denne undersøgelses resultater dokumenterer, at der hersker stor usikkerhed hos leverandørerne vedrørende reglerne på området. Endvidere fandt vi, at der praktisk taget ikke indberettes til LS. Resultaterne dokumenterer også, at brugerne (kirurgerne) ikke indberetter til LS. Det er bemærkelsesværdigt, at LS ikke sikrer, at denne indberetning foregår.

Implantater kan relativt let markedsføres, idet der kun kræves CE-mærkning og ikke kliniske data. Forløbet med IVS-slyngen dokumenterer, at det er et utilstrækkeligt princip, idet små ændringer i strukturen af et implantat kan føre til en signifikant stigning i antallet af komplikationer. Polypropylen har været anvendt i mange år i forbindelse med bl.a. TVT-slynger i form af monofilament med makroporerstruktur. IVS-slyngen består ligeledes af polypropylen, men er multifilament med mikroporestruktur, hvilket medførte en 5-10 gange større komplikationsrate [2, 3, 5]. Der synes at være behov for en stramning af reglerne for markedsføring af nye implantater – ikke nødvendigvis af samme omfang som ved lægemidler, men som et minimum burde der være et fase II-studie med kliniske data [6].

I undersøgelsen spurgte vi LS, hvorfor der ikke er etableret en database som led i overvågningen af nye implantater og fik det svar, at der ikke ønskes en database, idet den ville kunne virke konkurrencefordrivende. Vi finder det bemærkelsesværdigt, at LS ikke finder det vigtigt at etablere en database, hvilket er sket mange steder i udlandet bl.a. i USA i form af *Manufacture and User Facility Devise Experience Database* (MAUDE) [13] samt i Storbritannien i form af *National Reporting and Learning Database* [14]. Her er der tale om offentlige og tilgængelige databaser.

Markedsføring uden kliniske data betyder desuden, at kirurgen ikke kan informere patienten om risici og eventuelle komplikationer, da de ikke er kendt. Det rejser et problem i relation til kirurgers pligt til at informere patienterne om de risici, der er forbundet med en operation [15].

Af SST's vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet [16] fremgår det,

at såfremt der ikke ligger klar dokumentation vedrørende effektivitet og sikkerhed, må sådanne implantater/teknikker kun anvendes, hvis der foreligger en af Videnskabsetisk Komite godkendt protokol.

Dette er i overensstemmelse med den seneste Helsinkideklaration [17], hvoraf det fremgår, at nye behandlinger kun bør indføres, hvis der foreligger en protokol, og at resultaterne bør publiceres [18]. Det er vores erfaring, at hverken producenter eller brugerne er tilstrækkeligt opmærksomme på disse problemstillinger i relation til brug af nye implantater.

KONKLUSION

Danske myndigheder har ikke overblik over hvilke kirurgiske implantater, der anvendes til behandling af kvinder med UI og POP. Der er et stort behov for at få etableret et pålideligt registreringssystem, der tillader overvågning af nye transplantater for at styrke patientsikkerheden. Der er desuden et stort behov for at skærpe kravene, herunder kravene til kliniske data før nye implantater markedsføres. Det er essentielt, at klinisk implementering af nye implantater sker på basis retningslinjerne fra SST og Helsinkideklarationen. I henhold til SST's vejledning skal alle kirurger, der foretager UI- og POP-operationer indberette til den landsdækkende DUGA-database, der findes intet samarbejde mellem DUGA databasen og LS.

KORRESPONDANCE: Helle Christina Sørensen, Gynækologisk Klinik, JMC, Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: HCS@dadlnet.dk

ANTAGET: 19. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 21. december 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Abdel-fattah M, Ramsey I. Retrospective multicenter study of new minimally invasive mesh repair devices for POP. *BJOG* 2008;15:22-30.
2. Wu MP. The use of prostheses in pelvic reconstructive surgery: Joy or toy? *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008;47:151-6.
3. Glavind K, Larsen T. Long-term follow-up of intravaginal slingplasty operation for urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1081-3.
4. Rezapour M, Novara G, Meier PA et al. A 3-month preclinical trial to assess the performance of a new TVT-like mesh (TVTx) in a sheep model. *Int Urogynecol J* 2007;18:183-7.
5. Meschia M, Pifarotti P, Bernasconi F et al. Tensionfree vaginal tape (TVT) and intravaginal slingplasty (IVS) for stress urinary incontinence: a multicenter randomized trial. *AJOG* 2006;195:1338-42.
6. Ethical guidelines. ACOG Committee opinion. *Obstet Gynecol* 2006;108:1589-95.
7. Maher C, Baessler K, Glazener CMA et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: A short version Cochrane review. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004014.
8. Altman D, Falconer C et al. Perioperative morbidity using transvaginal mesh in pelvic organ prolapse repair. *ACOG* 2007;109:1.
9. Jia X, Glazener C, Mowatt G et al. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;115:1350-1361.
10. Sundhedsstyrelsens bekendtgørelser nr. 451 og 30 af 21. maj 2007. www.dpsd.dk/ (1. maj 2009).
11. www.medicinskudstyr.dk/1024/ (1. april 2009).
12. EU-direktiverne: 90/385/EØF, 93/42/EUF, 93/68/EØF (1. april 2009).
13. www.fda.gov/cdrh/mdr (1. april 2009).
14. www.mhra.gov.uk (1. april 2009).
15. www.retsinfo.dk/_GETDOC/ACCN/199722K00015-REGL/MAJ2006
16. www.minibib.minibib.dk/F
17. www.wma.net/e/policy/b3.htm
18. www.wma.net/e/ethicsunit/Helsinki.htm